

PCT/JP 00/05496

日 本 国 特 許 庁

17.08.00

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

10/069007

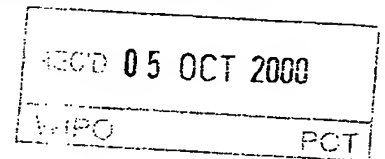
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 8月20日



出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第233465号

出 願 人

Applicant (s):

財団法人相模中央化学研究所
朝海 伶

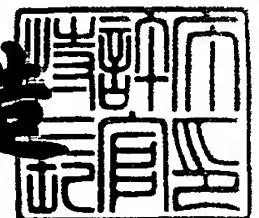
4

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 9月22日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3075959

【書類名】 特許願

【整理番号】 S018215

【提出日】 平成11年 8月20日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県相模原市相模大野 8 - 1 0 - 4

【氏名】 袖岡 幹子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県海老名市杉久保 1 7 2 3 - 1 6

【氏名】 加藤 美穂

【発明者】

【住所又は居所】 熊本県熊本市本荘 3 - 8 - 2 0 - 8 0 4

【氏名】 藤田 美歌子

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県大宮市土手町 1 丁目 2 7 9 - 1 北大宮住宅 1 号
棟 4 0 3 号

【氏名】 朝海 怜

【特許出願人】

【代表出願人】

【識別番号】 000173762

【住所又は居所】 神奈川県相模原市西大沼 4 丁目 4 番 1 号

【氏名又は名称】 財団法人相模中央化学研究所

【代表者】 寺島 孜郎

【電話番号】 042(742)4791

【特許出願人】

【識別番号】 598023997

【住所又は居所】 埼玉県大宮市土手町 1 丁目 2 7 9 - 1 北大宮住宅 1 号
棟 4 0 3 号

【氏名又は名称】 朝海 怜

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011501

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

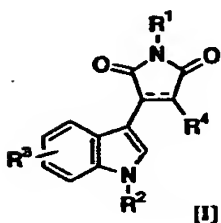
【書類名】 明細書

【発明の名称】 細胞死を抑制する薬剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 [I]

【化 1】



(式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、ヒドロキシル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基もしくは水素原子を表し、 R^2 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、またはヒドロキシル基を表し、 R^3 はインドール環上の置換基を表し、置換基の数及び置換位置（インドール環の位置番号で2, 4, 5, 6あるいは7位）ならびに置換基の種類はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置

置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはハロゲン原子を表し、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基（3-インドリル基を除く）、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、または置換基を有していてもよいアミノ基を表し、また、 R^2 と R^3 、 R^2 と R^4 または R^3 と R^4 は一体となって置換基を有していてもよい炭化水素鎖を形成していてもよい。式中破線をともなう結合は二重結合または単結合を表す）で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする細胞死抑制剤。

【請求項2】 上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする、アルツハイマー病、脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy, SMA）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病、ハンチントン病、網膜色素変性症、緑内障、または小脳変性などの神経変性疾患に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項3】 上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする新生児核黄疸に対する、神経細胞死を抑制することによる予防または治療薬。

【請求項4】 上記一般式[I]で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする、筋ジストロフィーに対する細胞

死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 5】 上記一般式 [I] で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする、脳虚血またはその後の遅発性神経細胞死 (DND) に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 6】 上記一般式 [I] で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする虚血性心疾患、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎、肥大心もしくは不全心にみられる心筋障害／細胞死、または不整脈源性右室心筋症に対する、心筋細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 7】 上記一般式 [I] で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とするアルコール性肝炎もしくはウイルス性肝炎に対する、肝細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 8】 上記一般式 [I] で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする腎疾患に対する、腎細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 9】 上記一般式 [I] で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする後天性免疫不全症候群 (AIDS) に対する、過剰な T 細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 10】 上記一般式 [I] で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする炎症性皮膚疾患、脱毛症または移植片宿主反応 (GVH) に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 11】 上記一般式 [I] で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする放射線または薬物による障害に対する、細胞死を抑制することによる障害の予防または治療薬。

【請求項 12】 上記一般式 [I] で表されるインドリルマレイミド誘導体または

その医薬として許容されうる塩を有効成分とする敗血症に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 1 3】 上記一般式 [I] で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする骨髓異形成症に対する、骨髓由来細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 1 4】 上記一般式 [I] で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とするインスリン依存性糖尿病に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 1 5】 上記一般式 [I] で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とするプリオン病に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬。

【請求項 1 6】 上記一般式 [I] で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分として含有する、臓器、組織または細胞移植時の移植臓器、組織または細胞の機能不全の予防または治療薬。

【請求項 1 7】 上記一般式 [I] で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分として含有する、臓器、組織および細胞の保存剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、各種生体物質もしくは外来物質刺激、あるいは温度、放射線等の刺激によっておこる細胞死を抑制しうる細胞死抑制剤、およびその神経変性疾患、循環器系疾患、肝炎、腎疾患、炎症性皮膚疾患、放射線障害、ウィルス性疾患、プリオン病、または臓器等の移植時の機能不全等の治療もしくは症状の進行の予防の為の医薬としての用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年の細胞死に関する研究の進展により、様々な病気の進行、増悪に、生体にとって必須な細胞の細胞死、特にアポトーシスが関わっていることが明らかとなっ

てきた (Science, 267巻, 1456頁, 1995年)。アポトーシスとは、細胞が自らに備わる機構を用いて実行する細胞死であり、その一般的特徴としては (1) クロマチン凝集、(2) 細胞縮小、(3) 細胞膜のブレッピング (突起形成)、(4) 核の断片化、(5) アポトーシス小体の形成、(6) DNAの断片化、(7) 近隣の細胞やマクロファージによる貪食などが挙げられる。これに対し、過度の放射線、熱、あるいは刺激物質等により細胞が自らに備わる自死プログラムを実行する間も無く細胞の膨化および融解を起こし崩壊する細胞死がネクローシスと呼ばれている。しかし細胞の種類や置かれた環境、細胞死誘発刺激の種類や強度により細胞内機構が働いた結果の細胞死の場合でも必ずしも上記のアポトーシスの特徴の全てを示さない場合もある。また病理学的にネクローシスと呼ばれているものには、なんらかの細胞内機構が働いた結果おこる細胞死も含まれている。本発明ではこのような細胞死もアポトーシスに含めるものとする。

【0003】

アポトーシスによる細胞死がその進行増悪の原因となっている疾患としては、例えば、アルツハイマー病 (Bio Science 用語ライブラリー：アポトーシス／実験医学別冊, 168頁, 1996年)、脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy, SMA) (Bio Science 用語ライブラリー：アポトーシス／実験医学別冊, 173頁, 1996年)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) (Bio Science 用語ライブラリー：アポトーシス／実験医学別冊, 176頁, 1996年)、パーキンソン病 (J. Neurochem., 69巻, 1612頁, 1997年)、ハンチントン病 (J. Neurosci., 15巻, 3775頁, 1995年)、網膜色素変性症や緑内障 (Bio Science 用語ライブラリー：アポトーシス／実験医学別冊, 196頁, 1996年)、小脳変性、新生児核黄疸などの神経変性疾患 (Progress in Drug Research, 48巻, 55頁, 1997年)、筋ジストロフィー (J. Clinical Investigation, 99巻, 2745頁, 1997年)、脳卒中等による脳虚血およびその後の遅発性神経細胞死 (DND) (Bio Science 用語ライブラリー：アポトーシス／実験医学別冊, 180, 182頁, 1996年)、心筋梗塞等による虚血性心疾患 (心筋虚血と再灌流障害)、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎 (拡張型心筋症や慢性心筋炎等)、肥大心および不全心にみられる心筋障害／細胞死、不整脈源性右室心筋症 (Bio Science 用語ライブラリー：アポトーシス／実験医学別冊

、198頁、1996年、血管と内皮、7巻、357、364、370頁、1997年）、アルコール性肝炎やウイルス性肝炎（Bio Science 用語ライブラリー：アポトーシス／実験医学別冊、190頁、1996年）、糸球体腎炎や溶血性尿毒症症候群等の腎疾患（Bio Science 用語ライブラリー：アポトーシス／実験医学別冊、192頁、1996年）、後天性免疫不全症候群（AIDS）（Bio Science 用語ライブラリー：アポトーシス／実験医学別冊、156頁、1996年、血液・免疫・腫瘍、2巻、432頁、1997年）、中毒性表皮壊死融解（TEN）、多形滲出性紅斑などの炎症性皮膚疾患や脱毛症ならびに移植片宿主反応（GVH）（Bio Science 用語ライブラリー：アポトーシス／実験医学別冊、194頁、1996年）、さらには放射線障害（Bio Science 用語ライブラリー：アポトーシス／実験医学別冊、160頁、1996年）や抗癌剤や抗ウイルス薬等の他、アジ化ナトリウムや青酸カリ等の毒性薬物による障害（Bio Science 用語ライブラリー：アポトーシス／実験医学別冊、162頁、1996年）、敗血症（Critical Care Medicine、25巻、1298頁、1997年）、再生不良性貧血などの骨髓異形成症（Leukemia、7巻、144頁、1993年）、インスリン依存性糖尿病（Diabetes、44巻、733頁、1995年）、クロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病（J. Neural Transmission. Supplementum、50巻、191頁、1997年）等があげられる。また、臓器移植においても、ドナーの心停止あるいは摘出により阻血状態におかれた臓器に移植後血液が再灌流する際におこる活性酸素や種々のケミカルメディエーターによる細胞のアポトーシスが移植臓器の機能不全の原因であることが示唆されている（例えば、移植、27巻、15頁、1992年）。また、臓器、組織、細胞移植後の拒絶反応も宿主免疫細胞による攻撃により移植された細胞がアポトーシスを起こした結果ととらえることができる。従って細胞死を抑制する化合物はこれらの疾病等の有効な治療または症状の進行、悪化を停止もしくは抑制する医薬となりうると考えられる。

【0004】

臓器あるいは組織の移植においては、ドナーから摘出した臓器あるいは組織の保存状態が移植後の生着率の鍵を握る。従って細胞死を抑制する化合物をこれら臓器または組織保存液に添加することにより組織や臓器の保存性が向上すると期待される。また、生体から取り出してきた初代培養細胞は、癌細胞あるいは不死

化した株化細胞と異なりその培養が比較的困難なことが多い。これは長期培養のためにはそれぞれの細胞の種類に応じて培地に様々な成長因子などを適切な濃度で添加培養する必要がある、培養条件によっては容易にアポトーシスを起こしてしまうためである。従って研究あるいは医療目的で細胞を培養する場合に、細胞死を抑制する化合物を培養液に添加することにより、効率のよい培養を可能にすると期待される。

【0005】

アポトーシスは、細胞の種類により様々な生理的な物質、例えばインターロイキンなどのサイトカインやグルコルチコイドなどのホルモン、グルタミン酸やNMDAなどの神経興奮性アミノ酸やFasリガンドに代表されるような膜蛋白質などで引き起こされることが知られており、また逆に細胞によっては特定の成長因子などの欠損によっても引き起こされる。さらに種々の細胞に共通のアポトーシス誘発剤としては、過酸化水素などの活性酸素種発生剤、SNPなどのNO発生剤、熱、放射線などがあげられ、他にもアポトーシスの誘導活性をもつ化合物が数多く報告されている。最近の研究によると、その上流では多彩な情報伝達系がからむアポトーシスシグナルの伝達系も下流では一連のシステインプロテアーゼであるカスパーゼ活性化機構に収斂するらしいことが明らかになってきているが (Cell, 91巻, 443頁, 1997年)、その詳細な分子メカニズムの解明は今後の課題である。

【0006】

アポトーシス抑制剤として現在までに知られているものとしては、細胞の種類に応じて各種成長因子や栄養因子、ホルモン等の生理的な抑制剤、N-アセチルシステインなどの抗酸化剤、カスパーゼ類の修飾ペプチド型の阻害剤などが知られている。この中で、一部のペプチド性の成長因子や神経栄養因子などが化学療法後の造血細胞回復や神経変性疾患や外傷による神経細胞死を防ぐ治療に用いられている例はあるものの (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90巻, 7951頁, 1993年, Nature, 367巻, 368頁, 1994年, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 89巻, 11249頁, 1992年)、抗酸化剤やカスパーゼ類の阻害剤は細胞レベルの実験に用いられるにとどまっており、より生体内での安定性がより高く、経口投与可能な非ペ

プチド型低分子アポトーシス阻害剤の開発が望まれていた。また、実際の疾病で個々の細胞にアポトーシスを引き起こす生理的誘導因子や抑制因子などがすべて明らかになっている例は少なく、それらが未解明の疾病にも有効と考えられる全く新しいタイプの細胞死抑制剤が求められていた。

【0007】

現在臓器保存液としては一般にEuro-Collins液やUW液などが用いられており（移植，27巻，172頁，1992年）、さらに上記の活性酸素障害を防ぐ目的で種々の抗酸化剤やラジカルスカベンジャーの添加が試みられ保存成績の向上が報告されている（例えば、移植，27巻，15頁，1992年、26巻，62頁，1991年、25巻，596頁，1990年、Trans Proc，17巻，1454頁，1985年）。しかしその保存成績は必ずしも十分ではなく、より高い生着率が求められていた。

【0008】

一方、インドリルマレイミド誘導体は、プロテインキナーゼ、特にプロテインキナーゼC阻害活性があることが報告されており（J. Med. Chem., 35巻，177頁，1992年，Bioorg. Med. Chem. Lett., 4巻，2845頁，1994年）、抗癌剤等としての用途は公知であるが、これらの誘導体が細胞死抑制作用を示すことについては一切報告がない。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、細胞死がその進行増悪に関っている種々の疾患の症状の進行の予防および治療薬として期待される、細胞死を抑制する有用な薬剤を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】

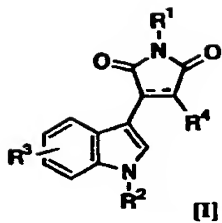
本発明者らは、鋭意検討した結果、下記のインドリルマレイミド誘導体が細胞死抑制作用を有することを見だし、本発明を完成させた。

【0011】

すなわち本発明は、下記一般式 [I]

【0012】

【化2】



(式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、ヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基もしくは水素原子を表し、 R^2 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、またはヒドロキシ基を表し、 R^3 はインドール環上の置換基を表し、置換基の数及び置換位置（インドール環の位置番号で2, 4, 5, 6あるいは7位）ならびに置換基の種類はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、また

はハロゲン原子を表し、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基（3-インドリル基を除く）、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールスルホニル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリールチオ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、または置換基を有していてもよいアミノ基を表し、また、 R^2 と R^3 、 R^2 と R^4 または R^3 と R^4 は一体となって置換基を有していてもよい炭化水素鎖を形成していてもよい。式中破線をともなう結合は二重結合または単結合を表す）で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする細胞死抑制剤、アルツハイマー病、脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy, SMA）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病、ハンチントン病、網膜色素変性症、緑内障、または小脳変性などの神経変性疾患に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、新生児核黄疸に対する、神経細胞死を抑制することによる予防または治療薬、筋ジストロフィーに対する細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、脳卒中等による脳虚血またはその後の遅発性神経細胞死（DND）に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、心筋梗塞等による虚血性心疾患、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎、肥大心もしくは不全心にみられる心筋障害／細胞死、または不整脈源性右室心筋症に対する、心筋細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、アルコール性肝炎もしくはウイルス性肝炎に対する、肝細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、糸球体腎炎や溶血性尿毒症症候群等の腎疾患に対する、腎細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、後天性免疫不全症候群（AIDS）に対する、過剰なT細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、中毒性表皮壊死融解（TEN）、多形滲出性紅斑などの炎症

性皮膚疾患、脱毛症または移植片宿主反応（GVH）に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、放射線による障害もしくは抗癌剤や抗ウイルス薬などの薬剤による副作用を含む、種々の薬物による障害に対する、細胞死を抑制することによる障害や副作用の予防もしくは治療薬、敗血症に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、再生不良性貧血などの骨髓異形成症に対する、骨髓由来細胞の死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、インスリン依存性糖尿病に対する、細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、プリオン病に対する、神経細胞死を抑制することによる症状の進行の予防または治療薬、ならびに臓器、組織または細胞移植時の移植臓器、組織または細胞の機能不全の予防または治療薬、臓器、組織および細胞の保存剤を提供する。

【0013】

【発明の実施の形態】

本発明に係るインドリルマレイミド誘導体は、公知の方法（例えば J. Med. Chem., 35巻, 177頁, 1992年, Bioorg. Med. Chem. Lett., 4巻, 2845頁, 1994年, Bioorg. Med. Chem. Lett., 8巻, 47頁, 1998年, Tetrahedron Lett., 40巻, 1109頁, 1999年, SYNTHESIS, 443頁, 1997年, Tetrahedron, 55巻, 2363頁, 1999年）もしくは類似の方法により合成することができる。

【0014】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基とは、直鎖状、分岐状、環状いずれでもよく、例えば炭素数1～30のアルキル基、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、14-メチルペンタデシル基、6-メチルペンタデシル基、オクタデシル基、イコシル基、テトラコシル基などがあげられる。

【0015】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基とは、直鎖状、分岐状、環状いずれでもよく、例えば炭素数 2～30 のアルケニル基、具体的にはアリル基、ビニル基、クロチル基、1-ペンテン-1-イル基、2-ペンテン-1-イル基、3-ペンテン-1-イル基、1-ヘキセン-1-イル基、2-ヘキセン-1-イル基、3-ヘキセン-1-イル基、2-シクロヘキセニル基、2-シクロペンテニル基、8-ヘプタデセン-1-イル基、8,11-ヘプタデカジエン-1-イル基、8,11,14-ヘプタデカトリエン-1-イル基、4,7,10,13-ノナデカテトラエン-1-イル基、9-オクタデセン-1-イル基、9,12-オクタデカジエン-1-イル基、9,12,15-オクタデカトリエン-1-イル基、6,9,12-オクタデカトリエン-1-イル基、5,8,11,14-イコサテトラエン-1-イル基、5,8,11,14,17-イコサペンタエン-1-イル基、4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-イル基、などがあげられる。

【0016】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基とは、直鎖状、分岐状、環状いずれでもよく、例えば炭素数 2～30 のアルキニル基、具体的にはエチニル基、プロパルギル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、1-オクチン-1-イル基、8-ヘプタデシン-1-イル基などがあげられる。

【0017】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアリール基」におけるアリール基とは、ヘテロアリール基をも包含し、例えばフェニル基、ナフチル基、アンスラニル基、ピレニル基、ビフェニル基、4-ピリジル基、2-ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダニジル基、ピペラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、キニリル基、ピロリル基、インドリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチオフリル基、チオフリル基、フリル基などがあげられる。ただし、 R^4 は置換基を有していてもよい3-インドリル基をとることはない。

【0018】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアシル基」におけるアシル基とは、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでもよく

、例えば炭素数 2 ～ 3 0 のアシル基、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ピバロイル基、オレオイル基、シクロヘキシルカルボニル基、アクロイル基、クロトノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、ニコチノイル基などがあげられる。

【 0 0 1 9 】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルコキシもしくはアリアルオキシカルボニル基」におけるアルコキシもしくはアリアルオキシカルボニル基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでも良く、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、s-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、ピリジルオキシカルボニル基などの基があげられる。

【 0 0 2 0 】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリアルチオカルボニル基」におけるアルキルもしくはアリアルチオカルボニル基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでも良く、例えばメチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、プロピルチオカルボニル基、イソプロピルチオカルボニル基、ブチルチオカルボニル基、t-ブチルチオカルボニル基、シクロペンチルオキシチオカルボニル基、シクロヘキシルオキシチオカルボニル基、ベンジルチオカルボニル基、フェニルチオカルボニル基、ピリジルチオカルボニル基などの基があげられる。

【 0 0 2 1 】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアミノカルボニル基」は、無置換カルバモイル基、あるいは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族基、水酸基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基などで置換されたカルバモイル基を示し、例えばカルバモイル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イ

ソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、*t*-ブチルアミノカルボニル基、シクロペンチルアミノカルボニル基、シクロヘキシルアミノカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、ピリジルアミノカルボニル基、ベンジルオキシアミノカルボニル基などの基があげられる。

【 0 0 2 2 】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリアルスルホニル基」におけるアルキルもしくはアリアルスルホニル基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでも良く、例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、シクロヘキサンスルホニル基、ナフタレンスルホニル基などの基があげられる。

【 0 0 2 3 】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルコキシル基もしくはアリアルオキシ基」における、アルコキシル基もしくはアリアルオキシ基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでもよく、例えば炭素数 2 ～ 3 0 のアルコキシル基もしくはアリアルオキシ基、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、*t*-ブトキシ基、アリルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、フェノキシ基などがあげられる。

【 0 0 2 4 】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキルもしくはアリアルチオ基」における、アルキルもしくはアリアルチオ基は、直鎖状、分岐状、環状、飽和、不飽和の脂肪族、あるいは芳香族いずれでもよく、例えば炭素数 2 ～ 3 0 のアルキルもしくはアリアルチオ基、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、*t*-ブチルチオ基、アリルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、ベンジルチオ基、フェニルチオ基などがあげられる。

【 0 0 2 5 】

本明細書中、「置換基を有していてもよいアミノ基」は、無置換アミノ基、あるいはアルキル基、芳香族基などで置換されたアミノ基を示し、例えばエチル

アミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、*t*-ブチルアミノ基、ベンジルアミノ基、フェニルアミノ基、ピリジルアミノ基、ピペラジニル基、インドリニル基などの基があげられる。

【0026】

本明細書中、「ハロゲン原子」としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子があげられる。

【0027】

上記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アシル基、アルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、アルキルチオもしくはアリールチオカルボニル基、アミノカルボニル基、アルコキシル基もしくはアリールオキシ基、アルキルもしくはアリールチオ基、アミノ基等が有していてもよい置換基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アシル基、アルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、アルキルチオもしくはアリールチオカルボニル基、アミノカルボニル基、アルコキシル基もしくはアリールオキシ基、アルキルもしくはアリールチオ基をあげることができ、これらの具体例は前記と同様である。その他の置換基としては、アミノ基、ハロゲン基、ニトロ基、アミノ基（アシル基、アルコキシもしくはアリールオキシカルボニル基、カルバモイル基、置換スルホニル基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基等を置換基として有していてもよい）、シアノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基などの基の他、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等のアラキル基があげられる。

【0028】

医薬として許容されうる塩としては、酸部位を有する化合物については無機塩基または有機塩基との塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、エタノールアミン塩、リジン塩、アルギニン塩、キノリン塩、ピリジン塩等の脂肪族または複素環芳香族アミン塩、テトラメチルアンモニウム塩等の四級アンモニウム塩など、あるいは塩基部位を有する化合物については、無機酸または有機酸との塩、例えば塩酸塩、臭素酸塩、ヨウ素酸塩、硫酸塩、

硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸、乳酸塩、サリチル酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

【 0 0 2 9 】

本発明に係る化合物を医薬として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤もしくは液剤等の経口剤、注射剤、直腸投与剤、皮膚外用剤、吸入剤などの非経口投与剤等が挙げられる。

【 0 0 3 0 】

固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤または粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。そのような添加物としては、例えば乳糖もしくはブドウ糖等の糖類、澱粉類、例えばステアリン酸等の脂肪酸、例えばメタケイ酸アルミン酸マグネシウムもしくは無水リン酸カルシウム等の無機塩、例えばポリビニルピロリドンもしくはポリアルキレングリコールなどの合成高分子、例えばステアリン酸カルシウムもしくはステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩、例えばステアリルアルコールもしくはベンジルアルコール等のアルコール類、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体、その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物が挙げられる。

【 0 0 3 1 】

液状製剤は、水、アルコール類または例えば大豆油、ピーナッツ油もしくはゴマ油等の植物由来の油等液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤もしくは注射剤等の形態として製造される。

【 0 0 3 2 】

特に、注射剤として投与する場合の適当な溶剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸及びクエン酸ナトリウム等の水溶液）、電解質溶液等、またはこれらの混合溶液が挙げられる。これらの注射剤は予め溶解したものその他、粉末のまま或いは適当な添加物を加えたものを用时溶解する形態もとりうる

【 0 0 3 3 】

直腸投与剤を製造するには、活性成分及びカカオ脂、脂肪酸のトリ、ジおよびモノグリセリド、ポリエチレングリコールなどの坐剤用基剤とを加温して溶融し型に流し込んで冷却するか、活性成分をポリエチレングリコール、大豆油などに溶解した後ゼラチン膜で被覆すればよい。

【 0 0 3 4 】

皮膚外用剤を製造するには、活性成分をワセリン、ミツロウ、流動パラフィン、ポリエチレングリコールなどに加えて、必要ならば加温して練合し軟膏剤とするか、ロジン、アクリル酸アルキルエステル重合体などの粘着剤と練合した後、ポリエチレンなどの不織布に展延してテープ剤とする。

【 0 0 3 5 】

吸入剤を製造するには、活性成分をフロンガスなどの噴射剤に溶解または分散して耐圧容器に充填しエアロゾール剤とする。

【 0 0 3 6 】

本発明の化合物の実際に好ましい投与量は、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき疾病、さらに患者の年齢、体重、病態によって異なるが、通常 1 日約 1 ～ 1000mg 、好ましくは 5 ～ 500mg であり、1 回ないし数回にわけて投与することが望ましい。

【 0 0 3 7 】

本発明に係る臓器としてはあらゆる臓器が含まれ、例えば心臓、肺、肝臓、腎臓、すい臓、腸などがあげられる。

【 0 0 3 8 】

本発明に係る組織としてはあらゆる組織が含まれ、例えば皮膚、角膜、骨髄、血管、骨などがあげられる。

【 0 0 3 9 】

本発明において、移植による細胞の機能維持もしくはその保存への効果が期待される細胞としてはすべての細胞（正常な各種細胞、不死化した株化細胞、癌化した細胞や、治療あるいは研究目的で遺伝子工学的に修飾した細胞など）が含ま

れ、例えば血球系細胞、脾ランゲルハンス島細胞、上皮系細胞、神経系細胞、胚性幹細胞などがあげられる。

【 0 0 4 0 】

また、本発明に係る化合物を臓器、組織、または細胞の保存剤として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば適当な塩類や栄養素などを含む培養液や保存液に本化合物もしくはその医薬として許容されうる塩を添加することができるほか、臓器移植の場合は臓器摘出前のドナーに体内灌流、静脈内投与などで投与することもできる。

【 0 0 4 1 】

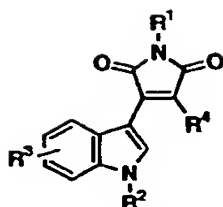
以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではないことはいうまでもない。

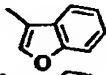
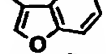
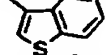
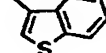
【 0 0 4 2 】

【実施例】

【 0 0 4 3 】

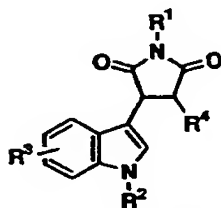
【化 3】



- 化合物 1 : $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$
 化合物 2 : $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = 5\text{-CH}_3$
 化合物 3 : $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = 5\text{-CH}_3$, $R^4 = \text{H}$
 化合物 4 : $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = 5\text{-Br}$
 化合物 5 : $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^4 = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
 化合物 6 : $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
 化合物 7 : $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{OH}$
 化合物 8 : $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{OH}$
 化合物 9 : $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{OCH}_3$
 化合物 10 : $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$,
 $R^4 = \text{O}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
 化合物 11 : $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{O}(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$
 化合物 12 : $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{NH}(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$
 化合物 13 : $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$
 化合物 14 : $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{S}(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$
 化合物 15 : $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{Ph}$
 化合物 16 : $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Ph}$
 化合物 17 : $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{SPh}$
 化合物 18 : $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^4 =$ 
 化合物 19 : $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 =$ 
 化合物 20 : $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^4 =$ 
 化合物 21 : $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 =$ 

【0 0 4 4】

【化 4】



- 化合物 22 : $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$
 化合物 23 : $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = 5\text{-CH}_3$
 化合物 24 : $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = 5\text{-Br}$

ブタ卵巢をPBSバッファーで洗浄し、シリンジを用いて卵胞からブタ卵巢顆粒膜細胞 (Porcine Ovarian Granulosa Cells, POGC) を吸引採取する。この懸濁液を遠心分離して細胞分画を沈殿として回収し、さらにこの細胞分画をPBSに再懸濁し再び遠心分離する操作を3回くりかえし細胞を洗浄する。沈殿として得られたPOGCを培地 (10%仔牛血清を含むDMEM) で再懸濁し、さらにピペティング操作で細胞塊を崩す。この細胞懸濁液をメッシュを通して混入した組織片等を取り除き、24穴細胞培養用ディッシュにまく。定法に従い (37℃, 5% CO₂) CO₂インキュベーターで細胞がサブコンフルエント (0.7~2 x 10⁵ 細胞/well) になるまで2-3日培養する。このサブコンフルエントに達したPOGCを、無血清培地で洗浄後、血清およびFSHとLHを含まない培地 (5 μg/mL トランスフェリン, 40ng/mL ハイドロコルチゾン, 4 mg/mL BSA, 100 nM アンドロステンジオンを含む) で培養すると、比較的未分化のまま培養を続けることができる。この未分化POGCに、NO発生試薬として知られるSNP (ニトロプルシドナトリウム, Na₂[Fe(CN)₅NO], 0.5 mM) を加えると6時間後の観察ですべての細胞が死滅する事が光学顕微鏡並びに電子顕微鏡により観察され、またMTT試験およびトリパンプルー排除試験によってもその細胞死を確認した。そこで本培養系の培地中に、様々な濃度の試験化合物を加え、18時間後に細胞を観察した。その結果、細胞死が抑制され95%以上の細胞が生存していた各化合物の最小有効濃度を表1に示す。

【0045】

【表 1】

表 1. プタ卵巣顆粒膜細胞のSNP刺激による
アポトーシスの抑制効果

化合物	最小有効濃度 (μ M)	化合物	最小有効濃度 (μ M)
化合物 1	10	化合物 1 3	10
化合物 2	3	化合物 1 4	60*
化合物 3	1	化合物 1 5	10
化合物 4	3	化合物 1 6	10
化合物 5	10	化合物 1 7	10
化合物 6	3	化合物 1 8	10
化合物 7	3	化合物 1 9	10
化合物 8	1	化合物 2 0	30
化合物 9	20	化合物 2 1	10
化合物 1 0	0.7	化合物 2 2	20
化合物 1 1	0.3	化合物 2 3	20
化合物 1 2	0.3	化合物 2 4	20

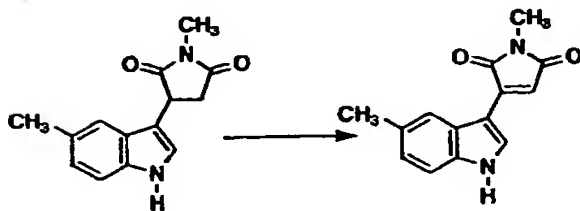
*部分的抑制 (60% 抑制)

なお、以上の試験例で使用した化合物 1 (Tetrahedron, 55巻, 2363頁, 1999年)、化合物 7 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 8巻, 47頁, 1998年) および化合物 2 2-2 4 (SYNTHESIS, 443頁, 1997年) は公知の方法に従って合成した。また化合物 2-6、8-2 1 の合成に関しては以下の参考例に示す。

参考例 1

【0 0 4 6】

【化 5】



公知の方法 (SYNTHESIS, 443頁, 1997年) に従って合成した化合物 2 3 (100 mg, 0.41 mmol) を1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (DDQ) (90 mg, 0.41 mmol) の1,4-ジオキサン溶液 (5 mL)

をゆっくりと滴下し、室温にて一晚攪拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=2:1）で精製することにより化合物 2（45.7 mg, 46%）を黄色固体として得た。

mp 225-230 °C

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.44 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 11.91 (brs, 1H).

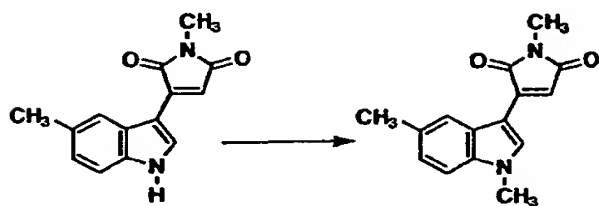
IR (KBr) 3200, 2920, 1745, 1690, 1610, 1440, 800, 625 cm^{-1}

MS m/z 240 (M^+)

参考例 2

【0047】

【化6】



化合物 2（25 mg, 0.1 mmol）を DMF（1 mL）に溶かし、炭酸カリウム（22 mg, 0.16 mmol）およびヨウ化メチル（9.7 μL , 0.16 mmol）を加え、4時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1:2）によって精製することにより化合物 3（26 mg, 98%）を黄色固体として得た。

mp 249-251 °C

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.51 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

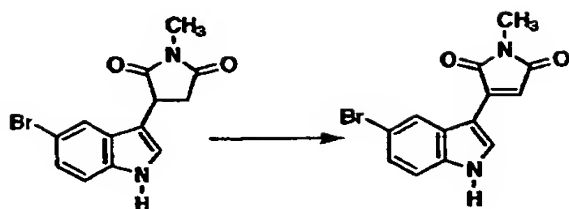
IR (KBr) 3450, 1760, 1690, 1450, 1370, 1110, 800 cm^{-1}

MS m/z 254 (M^+)

参考例 3

【0048】

【化7】



公知の方法(SYNTHESIS, 443頁, 1997年)に従って合成した化合物 2 4 (80 mg, 0.26 mmol) を1,4-ジオキサン (4 mL) に溶解し、DDQ (60 mg, 0.26 mmol) の1,4-ジオキサン溶液 (4 mL) をゆっくりと滴下し、室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン=1:1) で精製することにより化合物 4 (48 mg, 60%) を黄色固体として得た。

mp 250-253 °C

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.99 (s, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 1.5, 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H).

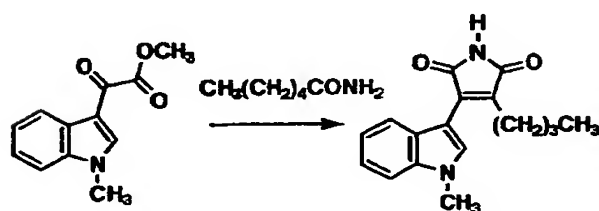
IR (KBr) 3290, 1690, 1610, 1455, 1435, 1390, 1130, 1110, 810 cm^{-1}

MS m/z 304 (M^+)

参考例 4

【0049】

【化8】



公知の方法 (J. Org. Chem., 63巻, 6053頁, 1998年)に従って合成した (1-

メチルインドール-3-イル)グリオキシル酸メチル (100 mg, 0.46 mmol) とヘキサンアミド (58 mg, 0.51 mmol) をDMF (1 mL) に溶解し、カリウム-*tert*-ブトキシド (110 mg, 1.01 mmol) のDMF溶液 (2 mL) を滴下し、45 °Cで3時間攪拌した後1N塩酸水溶液を加え45 °Cで1時間半攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン=2:1) によって精製することにより化合物5 (100 mg, 76.9%) を黄色固体として得た。

mp 170-174 °C

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.33 (tt, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

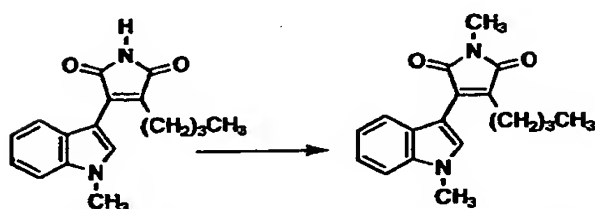
IR (KBr) 3190, 3150, 2960, 1765, 1700, 1610, 1510, 1360, 1340, 1220, 740 cm^{-1}

MS m/z 282 (M^+)

参考例 5

【0050】

【化9】



化合物5 (180 mg, 0.64 mmol) をDMF (5 mL) に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (60~72%油性, 38.3 mg) を加え10分間攪拌した後、ヨウ化メチル (60 μL , 0.96 mmol) を滴下し、室温に戻しながら2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン=1:1) によって精製することにより化合物6 (160 mg, 84%) を橙色固体として得

た。

mp 96-99 °C

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.32 (tt, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 1.55-1.64 (m, 2H), 2.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

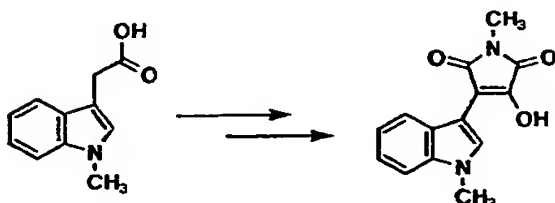
IR (KBr) 3120, 2960, 2940, 1760, 1690, 1630, 1520, 1450, 1370, 740 cm^{-1}

MS m/z 296 (M^+)

参考例 6

【0 0 5 1】

【化 1 0】



1-メチル-3-インドール酢酸 (200 mg, 1.06 mmol) とN-ヒドロキシスクシンイミド (120 mg, 1.06 mmol) をTHF (4 mL) に溶かし、DCC (220 mg, 1.06 mmol) のTHF溶液 (4 mL) を加え室温にて一日攪拌した。不溶物をセライトろ過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1) によって精製することにより1-メチル-3-インドール酢酸 N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (270 mg, 89%) を無色固体として得た。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.76 (brs, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 7.11(s,1H), 7.12-7.33 (m, 3H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H).

この1-メチル-3-インドール酢酸 N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (100 mg, 0.35 mmol) をTHF (3 mL) に溶かし、トリエチルアミン (49 μL , 0.35 mmol) と、メチルアミン塩酸塩 (24 mg, 0.35 mmol) を加え室温にて一日攪拌した。不溶物をセライトろ過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=6:1）によって精製することによりN-メチル-(1-メチルインドール)-3-アセトアミド（70 mg, 100%）を無色固体として得た。

mp 94-97 °C

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.67 (brs, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

IR (KBr) 3350, 3080, 2920, 1640, 1560, 1250, 1160, 740 cm^{-1}

MS m/z 202 (M^+)

得られたN-メチル-(1-メチルインドール)-3-アセトアミド（526 mg, 2.6 mmol）としゅう酸ジメチル（400 mg, 3.39 mmol）をDMF（10 mL）に溶解し、室温でカリウム-tert-ブトキシド（730 mg, 6.51 mmol）のDMF溶液（5 mL）を加え、室温で6時間攪拌した。水（50 mL）に反応液を注ぎ、酢酸エチル（50 mL）を加え1 N 塩酸水溶液で酸性にしたのち酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=2:1）によって精製することにより化合物 8（443 mg, 66%）を赤色固体として得た。

mp 215-219 °C

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.92 (s 3H), 3.83 (s, 3H), 7.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 11.90 (brs, 1H).

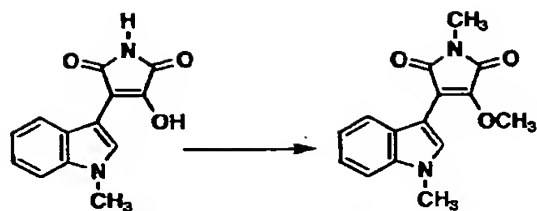
IR (KBr) 3500, 3250, 1760, 1685, 1510, 1455, 1355, 1320, 1240, 750 cm^{-1}

MS m/z 256 (M^+)

参考例 7

【0 0 5 2】

【化 1 1】



公知の方法 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 8巻, 47頁, 1998年) に従って合成した化合物 7 (100 mg, 0.41 mmol) を DMF (1 mL) に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (60~72%油性, 33 mg) を加え 10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (39 μ L, 0.62 mmol) を滴下し、室温に戻しながら 3 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール=10:1) によって精製することにより化合物 9 (18 mg, 16%) を橙色固体として得た。

mp 142-145°C

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.05 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

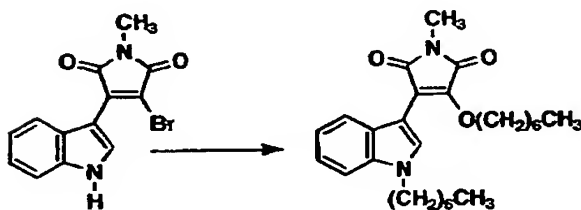
IR (KBr) 3450, 2950, 1760, 1700, 1650, 1520, 1445, 1380, 1300, 1250, 750 cm^{-1}

MS m/z 270 (M^+)

参考例 8

【0 0 5 3】

【化 1 2】



水素化ナトリウム (60-72%油性, 34 mg) を DMF (0.5 mL) に懸濁し、公知の方

法 (Tetrahedron, 44巻, 2887頁, 1988年) により合成した2-ブロモ-3-(1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド (130 mg, 0.425 mmol) のDMF溶液 (2 mL) を室温にて加え、同温度で30分攪拌した。臭化n-ヘプチル (0.60 mL, 4.3 mmol) を加え、40 °Cにて1.5時間攪拌した。反応液から減圧濃縮によりDMFを留去した後、水 (50 mL) を加え、ジクロロメタンおよび酢酸エチルにより抽出した。有機層を合わせ、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン=1:10-1:1) によって精製することにより2-ブロモ-3-(1-n-ヘプチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド (39 mg, 23%) および化合物 10 (22 mg, 16%) を各々赤色固体として得た。

化合物 10 : mp 39-41 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.8-1.05 (m, 6H), 1.07-1.52 (m, 16H), 1.71-2.00 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 4.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.54 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

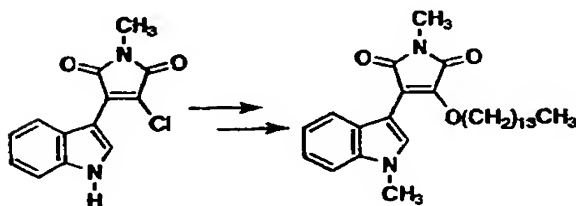
IR (KBr) 3450, 3925, 2850, 1760, 1700, 1650, 1520, 1460, 1440, 1380, 740 cm^{-1}

MS m/z 438 (M^+)

参考例 9

【0054】

【化13】



公知の方法 (SYNTHESIS, 1511頁, 1995年) に従って合成した2-クロロ-3-(1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド (579 mg, 2.2 mmol) をDMF (10 mL) に溶かし、炭酸カリウム (900 mg, 6.7 mmol) およびヨウ化メチル (0.4 mL, 6.

7 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1:2）によって精製することにより2-クロロ-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド（433 mg, 81%）を黄色固体として得た。

mp 174-176 °C

^1H NMR(CDCl_3) δ 3.08 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.17-7.36 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

IR (KBr) 1770, 1700, 1620, 1510, 1440, 1380, 1210, 1125, 750, 740 cm^{-1}

MS m/z 274 (M^+)

テトラデカノール（78 mg, 0.36 mmol）をTHF（0.5 mL）に溶かし水素化ナトリウム（60~72%油性, 15 mg）を加え10分間攪拌した。そこに2-クロロ-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド（50 mg, 0.18 mmol）のTHF溶液（1 mL）を滴下し室温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1:3）によって精製することにより化合物 1 1（76 mg, 92%）を赤色固体として得た。

mp 69-72 °C

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.15-1.45 (m, 22H), 1.76 (tt, J = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.53 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

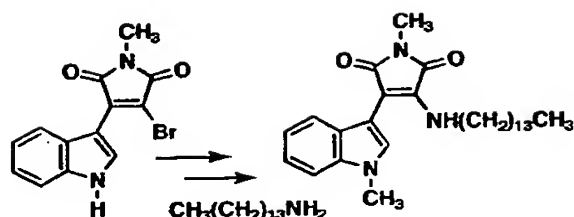
IR (KBr) 2925, 2850, 1760, 1710 1700, 1520, 1440, 1380, 740 cm^{-1}

MS m/z 452 (M^+)

参考例 1 0

【 0 0 5 5 】

【化 1 4】



公知の方法 (Tetrahedron, 44巻, 2887頁, 1988年) により合成した2-ブromo-3-(1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド (100 mg, 0.33 mmol) をDMF (5 mL) に溶解し、氷冷下炭酸カリウム (140 mg, 0.98 mmol) およびヨウ化メチル (0.06 mL, 0.98 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン=1:1) によって精製することにより2-ブromo-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド (99 mg, 95%) を赤色固体として得た。

mp 155-158 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.17 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.16-7.41 (m, 4H), 8.05-8.11 (m, 1H).

IR (KBr) 1760, 1700, 1585, 1510, 1430, 1375, 1230, 1150, 1120, 980, 800, 730 cm^{-1}

MS m/z 318 (M^+)

得られた2-ブromo-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド (50 mg, 0.16 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、テトラデシルアミン (334 mg, 1.6 mmol) を加え室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン=1:2) によって精製することにより化合物 1 2 (60 mg, 88%) を赤色固体として得た。

mp 58-62 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97-1.40 (m, 24H), 3.06 (s, 3H), 3.13 (dt, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.15-5.21 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (d,

$J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H).

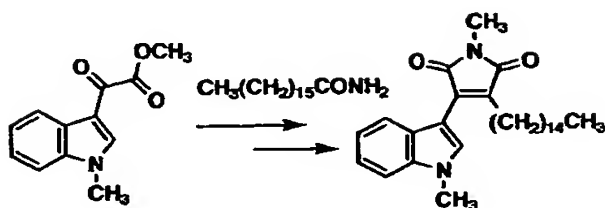
IR (KBr) 3350, 2940, 1860, 1760, 1660, 1545, 1460, 740 cm^{-1}

MS m/z 451 (M^+)

参考例 11

【0056】

【化15】



公知の方法 (J. Org. Chem., 63巻, 6053頁, 1998年) に従って合成した(1-メチルインドール-3-イル)グリオキシル酸メチル (100 mg, 0.46 mmol) とn-ヘプタデカンアミド (130 mg, 0.51 mmol) をDMF (1 mL) に溶解し、カリウム-tert-ブトキシド (110 mg, 1.01 mmol) のDMF溶液 (2 mL) を滴下し、45 °Cで3時間攪拌した後1N塩酸水溶液を加え45 °Cで1時間半攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール=50:1) によって精製することにより2-ペンタデシル-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)マレイミド (122 mg, 61%) を黄色固体として得た。

mp 143-145 °C

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 1.15-1.35 (m, 24H), 1.56-1.66 (m, 2H), 2.65 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.22 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.31 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.35 (brs, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.50(s, 1H), 7.62(d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H).

IR (KBr) 3190, 2925, 2850, 1770, 1700, 1620, 1520, 1470, 1360, 1340, 740 cm^{-1}

MS m/z 436 (M^+)

得られた2-ペンタデシル-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)マレイミド (50 mg, 0.11 mmol) をDMF (1 mL) に溶かし、水素化ナトリウム (60~72%油性, 6.9 mg) およびヨウ化メチル (11 μ L, 0.17 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン=2:1) によって精製することにより化合物 1 3 (44.5 mg, 90%) を黄色固体として得た。

mp 92-94 $^{\circ}$ C

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.14-1.34 (m, 24H), 1.52-1.64 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

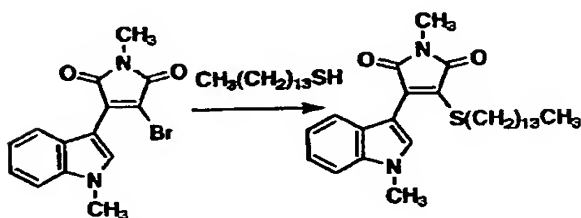
IR (KBr) 2925, 2850, 1760, 1710, 1690, 1635, 1520, 1450, 1375, 1240, 740 cm^{-1}

MS m/z 450 (M^+)

参考例 1 2

【0 0 5 7】

【化 1 6】



参考例 1 0 に従って合成した2-ブromo-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド (30 mg, 0.094 mmol) をTHF (0.5 mL) に溶かし、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (5.3 μ L, 0.037 mmol) およびn-テトラデシルメルカプタン (51 μ L, 0.19 mmol) を加え室温にて二日間攪拌した。減圧濃縮によりTHFを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン= 3:1) によって精製することにより化合物 1 4 (35 mg, 79%) を赤色固体

として得た。

mp 61-64 °C

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.14-1.35 (m, 22H), 1.56 (tt, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

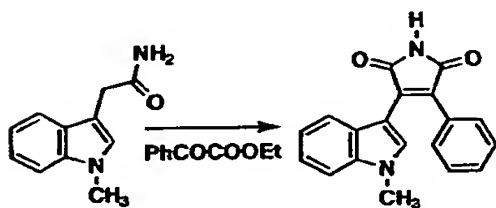
IR (KBr) 3450, 2925, 2850, 1760, 1690, 1575, 1440, 1375, 1120, 740 cm^{-1}

MS m/z 468 (M^+)

参考例 1 3

【0 0 5 8】

【化 1 7】



公知の方法 (J. Org. Chem., 63巻, 6053頁, 1998年) に従って合成した1-メチルインドール-3-アセトアミド (50 mg, 0.27 mmol) とフェニルグリオキシル酸エチル (52 mg, 0.29 mmol) をDMF (1 mL) に溶解し、室温でカリウム-tert-ブトキシド (66 mg, 0.59 mmol) のDMF溶液 (1.5 mL) を加え、45 °Cで4時間攪拌した。水 (10 mL) に反応液を注ぎ、酢酸エチル (10 mL) を加え1N 塩酸水溶液で酸性にしたのち酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル : n-ヘキサン=5:1) によって精製することにより化合物 1 5 (71 mg, 88%) を黄色固体として得た。

mp 255-257 °C

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.89 (s, 3H), 6.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.39 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 11.05 (brs, 1H)

).

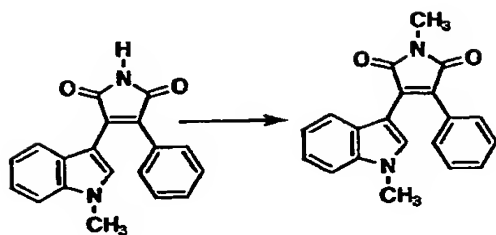
IR (KBr) 3156, 3050, 1760, 1700, 1620, 1515, 1335, 1250 cm^{-1}

MS m/z 302 (M^+)

参考例 1 4

【0 0 5 9】

【化 1 8】



化合物 1 5 (50 mg, 0.16 mmol) を DMF (1 mL) に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (60~72%油性, 9.9 mg) を加え 10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (15 μ L, 2.48 mmol) を滴下し、室温に戻しながら 2 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1:1) によって精製することにより化合物 1 6 (49 mg, 93%) を橙色固体として得た。

mp 242-246 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.16 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H).

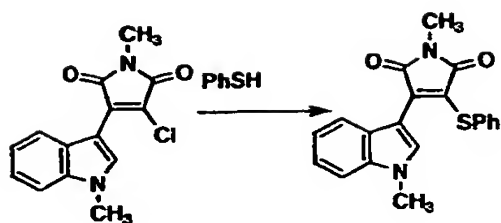
IR (KBr) 3150, 3050, 1760, 1695, 1625, 1520, 1375, 1250 cm^{-1}

MS m/z 316 (M^+)

参考例 1 5

【0 0 6 0】

【化 19】



参考例 9 で合成した 2-クロロ-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-メチルマレイミド (75 mg, 0.27 mmol) を THF (1 mL) に溶かし、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (15 μ L, 0.19 mmol) およびチオフェノール (28 μ L, 0.19 mmol) を加え室温にて二日間攪拌した。減圧濃縮により THF を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=3:1) によって精製することにより化合物 17 (69 mg, 72%) を赤色固体として得た。

mp 142-144 $^{\circ}$ C

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.09 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.13-7.24 (m, 4H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

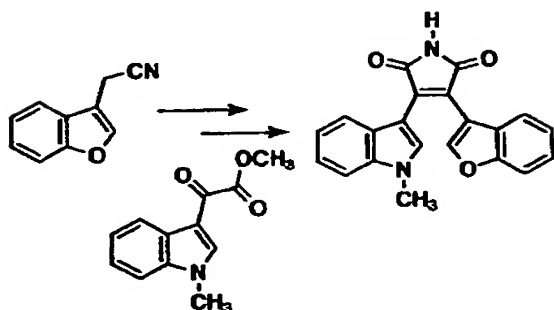
IR (KBr) 1765, 1700, 1590, 1440, 1370, 1230, 1120, 740 cm^{-1}

MS m/z 348 (M^+)

参考例 16

【0061】

【化 20】



公知の方法 (J. Med. Chem. 35巻, 1176頁, 1992年) に従って合成したベンゾフラン-3-アセトニトリル (120 mg, 0.76 mmol) を tert-ブチルアルコール (2 mL) に溶かし水酸化カリウム (340 mg, 6.08 mmol) を加え加熱還流下 1 時間半攪

拌した。反応液を室温まで戻し、1N塩酸水溶液で酸性にした後析出してくる固体をろ過し、水およびジエチルエーテルで洗浄することにより ベンゾフラン-3-アセトアミド (100 mg, 75%) を褐色固体として得た。

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 3.48(s, 2H), 6.98(brs, 1H), 7.25(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (brs, 1H), 7.54(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.81(s, 1H).

IR (KBr) 3355, 3200, 1665, 1640, 1460, 1420, 1410, 1100, 755 cm^{-1}

MS m/z 175 (M^+)

得られたベンゾフラン-3-アセトアミド (50mg, 0.31 mmol) と公知の方法 (J. Org. Chem., 63巻, 6053頁, 1998年) に従って合成した(1-メチルインドール-3-イル)グリオキシル酸メチル (75 mg, 0.35 mmol) をDMF (1 mL) に溶解し、カリウム-*tert*-ブトキシド (78 mg, 0.69 mmol) のDMF溶液 (1.5 mL) を滴下し、45 $^{\circ}\text{C}$ で6時間攪拌した後室温に戻し1N塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン=1:1) によって精製することにより化合物 1 8 (32 mg, 32%) を黄色固体として得た。

mp 190-192 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR(CDCl_3) δ 3.87 (s, 3H), 6.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).

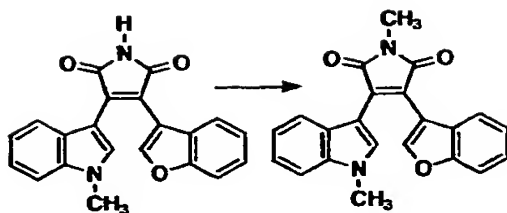
IR (KBr) 3450, 1760, 1700, 1640, 1340, 1120, 745 cm^{-1}

MS m/z 342 (M^+)

参考例 1 7

【0062】

【化 2 1】



化合物 1 8 (30 mg, 0.09 mmol) を DMF (0.5 mL) に溶かし水素化ナトリウム (60~72%油性, 5.3 mg) を加え 10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (8.2 μ L, 0.13 mmol) を滴下し室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1) によって精製することにより化合物 1 9 (27 mg, 84%) を赤色固体として得た。

mp 161-165 $^{\circ}$ C

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.19 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.78 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).

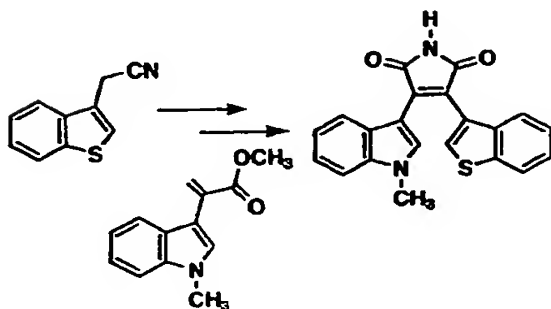
IR (KBr) 3440, 1760, 1695, 1640, 1450, 1370, 1120, 740 cm^{-1}

MS m/z 356 (M^+)

参考例 1 8

【0 0 6 3】

【化 2 2】



公知の方法 (J. Med. Chem. 35巻, 1176頁, 1992年) に従って合成したベンゾチオフエン-3-アセトニトリル (300 mg, 1.73 mmol) を *tert*-ブチルアルコール (4 mL) に溶かし水酸化カリウム (780 mg, 0.014 mol) を加え加熱還流下 1 時間半攪拌した。反応液を室温まで戻し、1N塩酸水溶液で酸性にした後析出してくる固体をろ過し、水およびジエチルエーテルで洗浄することによりベンゾチオフエン-3-アセトアミド (222 mg, 67%) を無色固体として得た。

mp 170-173 °C

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 3.66 (s, 2H), 6.97 (brs, 1H), 7.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H).

IR (KBr) 3390, 3200, 1660, 1630, 1420, 1400, 1280, 780, 760, 740, 700, 600 cm^{-1}

MS m/z 191 (M^+)

得られたベンゾチオフエン-3-アセトアミド (50mg, 0.26 mmol) と公知の方法 (J. Org. Chem., 63巻, 6053頁, 1998年) に従って合成した (1-メチルインドール-3-イル) グリオキシル酸メチル (62 mg, 0.29 mmol) を DMF (1 mL) に溶解し、カリウム-*tert*-ブトキシド (65 mg, 0.58 mmol) の DMF 溶液 (1.5 mL) を滴下し、45 °C で 6 時間攪拌した後室温に戻し 1N塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン=1:4) によって精製することにより化合物 20 (48 mg, 51%) を黄色固体として得た。

mp 269-272 °C

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 3.86 (s, 3H), 6.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

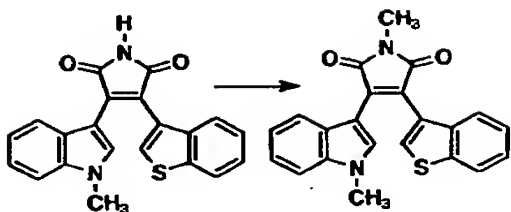
IR (KBr) 3450, 1760, 1700, 1620, 1520, 1340, 1240, 750 cm^{-1}

MS m/z 358 (M^+)

参考例 19

【0064】

【化23】



化合物 20 (30 mg, 0.08 mmol) を DMF (0.5 mL) に溶かし水素化ナトリウム (60~72%油性, 5 mg) を加え 10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (7.8 μ L, 0.13 mmol) を滴下し室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1) によって精製することにより化合物 21 (76 mg, 92%) を赤色固体として得た。

mp 200-204 $^{\circ}$ C

^1H NMR(CDCl_3) δ 3.20 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H).

IR (KBr) 3450, 1760, 1700, 1630, 1520, 1450, 1435, 1390, 1380, 1240, 745 cm^{-1}

MS m/z 372 (M^+)

以上の結果から、本発明に係る化合物が細胞死を抑制することが判明した。

【0065】

【発明の効果】

本発明に係るインドリルマレイミド誘導体は、細胞死を抑制するため、細胞死がその発症および増悪に関与しているすべての疾患の予防もしくは治療に有用と考えられる。従って、アルツハイマー病、脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症

、パーキンソン病、ハンチントン病、網膜色素変性症、緑内障、小脳変性、新生児核黄疸などの神経変性疾患、筋ジストロフィー、脳卒中等による脳虚血およびその後の遅発性神経細胞死、心筋梗塞等による虚血性心疾患（心筋虚血と再灌流障害）、ウイルス性心筋炎、自己免疫性心筋炎（拡張型心筋症や慢性心筋炎等）、肥大心および不全心にみられる心筋障害／細胞死、不整脈源性右室心筋症、アルコール性肝炎やウイルス性肝炎、糸球体腎炎や溶血性尿毒症症候群等の腎疾患、後天性免疫不全症候群（AIDS）、中毒性表皮壊死融解（TEN）、多形滲出性紅斑などの炎症性皮膚疾患や脱毛症ならびに移植片宿主反応（GVH）、さらには放射線による障害もしくは抗癌剤や抗ウイルス薬などの薬剤による副作用を含む種々の薬物による障害、敗血症、再生不良性貧血などの骨髓異形成症、インスリン依存性糖尿病、クロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病、移植臓器等の機能不全の治療薬またはその進行、増悪を停止もしくは抑制する医薬としての用途、並びに細胞、組織、臓器の保存剤としての用途を有する。

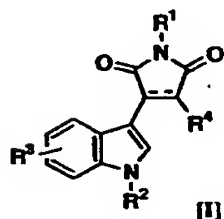
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の目的は、細胞死がその進行増悪に関っている種々の疾患の症状の進行の予防および治療薬として期待される、細胞死を抑制する有用な薬剤を提供することにある。

【解決手段】 下記一般式 [I]

【化 1】



で表されるインドリルマレイミド誘導体またはその医薬として許容されうる塩を有効成分とする細胞死抑制剤、医薬、細胞、組織、臓器の保存剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	平成 1 1 年 特許願 第 2 3 3 4 6 5 号
受付番号	5 9 9 0 0 8 0 3 2 9 7
書類名	特許願
担当官	木村 勝美 8 8 4 8
作成日	平成 1 1 年 1 0 月 5 日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】	申請人
【識別番号】	000173762
【住所又は居所】	神奈川県相模原市西大沼 4 丁目 4 番 1 号
【氏名又は名称】	財団法人相模中央化学研究所
【特許出願人】	
【識別番号】	598023997
【住所又は居所】	埼玉県大宮市土手町 1 丁目 2 7 9 - 1 北大宮住宅 1 号棟 4 0 3 号
【氏名又は名称】	朝海 怜

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000173762]

1. 変更年月日 1995年 4月14日

[変更理由] 住所変更

住 所 神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号

氏 名 財団法人相模中央化学研究所

特平 1 1 - 2 3 3 4 6 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 9 8 0 2 3 9 9 7]

1. 変更年月日

1 9 9 8 年 2 月 2 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

埼玉県大宮市土手町 1 丁目 2 7 9 - 1 北大宮住宅 1 号棟 4 0
3 号

氏 名

朝海 怜

THIS PAGE BLANK (USPTO)